

Papel de la nicotina aguda en la extinción de una tarea espacial en el laberinto de brazos radial.

Aristizábal, L.¹ y Ortega, L.*

Resumen

Los efectos de la nicotina en tareas de aprendizaje y memoria espacial se han estudiado principalmente durante la fase de adquisición comportamental, pero han sido poco explorados en fenómenos de extinción. Adicionalmente, los efectos de la nicotina en extinción se han evaluado principalmente en tareas de condicionamiento al miedo y automoldeamiento. Por lo cual, se propuso la evaluación de los efectos de la nicotina aguda durante extinción en una tarea de memoria espacial, el laberinto de brazos radial. Fueron 8 sesiones por día, en donde se utilizaron 19 ratas Wistar asignadas en grupos de nicotina y salina. Se realizó la administración de nicotina y sal isotónica en las primeras tres sesiones de extinción. Por otra parte, los análisis estadísticos evidenciaron diferencias del desempeño de los animales durante las sesiones de extinción y un efecto de la nicotina en el rendimiento y la memoria de referencia. Finalmente, se realizan consideraciones sobre la metodología del actual estudio, y posibles sugerencias a investigaciones futuras.

Palabras Clave: Nicotina aguda, extinción, laberinto de brazos radial, memoria espacial.

Introducción

El procedimiento de extinción se caracteriza por una omisión sistemática de la entrega del reforzador, independientemente de la respuesta que emita el sujeto (Furini, Myskiw & Izquierdo, 2014). El fenómeno de extinción se puede entender como la adquisición de asociaciones o contingencias instrumentales de tipo inhibitorias que resultan en un decremento comportamental (Todd, Vurbic, & Bouton, 2014). Es decir, a partir de las nuevas condiciones ambientales que se presentan durante extinción, el sujeto genera un cambio en el gradiente de generalización que le permite establecer un nuevo tipo de respuesta (Bouton y Todd, 2014). Por otra parte, el desempeño comportamental en extinción se relaciona con eventos de recuperación espontánea, renovación, restablecimiento y readquisición luego de la extinción (Prados, Manteiga, & Sansa, 2003). Estos efectos comportamentales son consistentes con el argumento de que la extinción es un aprendizaje modulado por el ambiente inhibitorio, que mantiene aún el aprendizaje inicial en memoria a largo plazo (Todd et al., 2014) y se distancia de ser un fenómeno de olvido (Bouton, 2004).

Teniendo en cuenta que el interés del presente estudio se centra en la evaluación de los efectos de la nicotina en la extinción de una tarea espacial, a continuación se describirán algunos estudios de adquisición en memoria espacial, para luego dar a conocer algunos estudios de extinción del aprendizaje espacial y modulación farmacológica del aprendizaje y finalmente describir investigaciones realizadas con nicotina en extinción.

¹ Tesista, Pregrado Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

* Director Tesis, Pregrado Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

Se han reportado un amplio número de investigaciones sobre el desempeño espacial en adquisición (Guitar & Roberts, 2015; Babb & Crystal, 2003; Robinson, Bridge, & Riedel, 2001) que han ayudado a especificar y determinar factores cognitivos (Robinson, et al., 2001; Babb & Crystal, 2003), neurobiológicos (Méndez-Couz, Conejo, Vallejo, & Arias, 2015) y farmacológicos asociados (Wise, Iredale, & Lichtman, 2008; Ozawa, Kumeji, Yamada & Ichitani, 2012). Sin embargo, la investigación sobre los factores involucrados en este mismo tipo de tareas durante la extinción ha sido poco explorada. En algunos estudios sobre el aprendizaje espacial en laberintos como el de Barnes y el de Morris, en los cuales se busca entrenar una respuesta de escape, se ha identificado que el decremento comportamental que se observa en la extinción se relaciona con la reorganización de la estrategia que realizan los sujetos de búsqueda y preferencia en función de nuevas condiciones ambientales. En un ejemplo particular de este tipo de estudios se consideró que los parámetros relacionados con preferencias son más sensibles en la extinción del aprendizaje espacial, puesto que al no poder escapar de la situación aversiva, los sujetos deben cambiar su patrón comportamental adquirido, evidenciándose un incremento en los patrones de búsqueda y exploración durante las primeras sesiones de extinción (Vargas-López, Lamprea, & Múnera, 2011; Prados, Sansa & Artigas 2008).

Por otro lado, el uso de cajas operantes en los estudios de extinción ha sido mayor al de los laberintos de agua, el laberinto de Barnes y el laberinto de brazos radial (LBR; e.g. Kutlu & Gould, 2014; Auber, Karuppasamy, Pedercini, Bertoglio, Tedesco & Chiamulera, 2014). En particular, las tareas desarrolladas en el LBR se caracterizan por tener múltiples fuentes de reforzamiento y por modelar fenómenos cognitivos y comportamentales en los cuales, según la manipulación realizada, se puede obtener datos relacionados con memoria de referencia y memoria de trabajo (Hodges, 1996; Tarragon, Lopez, & Ros-Bernal, 2012). El empleo de laberintos como el LBR también ha facilitado la evaluación de efectos de administración farmacéutica sobre el rendimiento en memoria, en el cual la implementación de drogas como D-Cicloserina (Ozawa et al., 2012), mecamilamina (Levin & Caldwell, 2006), naloxona (Norris, Pérez-acosta, Ortega & Papini, 2009), muscimol (Méndez-Couz, et al., 2015) clorofenil (Wise et al., 2008) o MDMA en conjunto con escopolamina (Kay, Harper, & Hunt, 2010), han permitido visualizar la participación e influencia de diversos sistemas neurológicos y la detección de variaciones cognitivas (Levin, 1988) en el desempeño de memoria espacial.

Sumado a los estudios farmacológicos mencionados y al interés del presente proyecto, la nicotina (agonista del sistema colinérgico; Molero & Muñoz, 2005) ha sido empleada en investigaciones utilizando el LRB con el fin de especificar los efectos de la dosis de nicotina administrada sobre procesos psicológicos, como la memoria y el aprendizaje. (Levin, Weber, & Icenogle, 2004; Troisi & Craig, 2015; Levin, Rose & Abood, 1995; Levin & Christopher, 2003). Algunas de estas investigaciones han indagado por los efectos de la nicotina crónica, como las realizadas por Levin, Kim, & Meray (1996), y Levin et al., (1990), en donde reportan que la administración de nicotina, a través de mini-bombas osmóticas con dosis de 5 mg/kg o 3.4 mg/kg por día, reduce el número de errores de memoria de trabajo y mejora el rendimiento en una tarea de memoria espacial, pero no tiene un efecto significativo en la

memoria de referencia. Contrario a lo anterior, estudios con administración aguda en adquisición han mostrado que la administración con dosis de 0,2 mg/kg disminuyen los errores en memoria de trabajo y memoria de referencia (Levin, Rose & Abood, 1995).

Los estudios anteriores son ejemplos del patrón general de mayor concentración de estudios que evalúan los efectos de la administración de la nicotina en tareas espaciales durante la adquisición en el laberinto de brazos radial en la literatura, y además resaltan la poca información existente sobre los efectos de la nicotina durante extinción. Un efecto de la nicotina sobre los procesos de extinción el LBR se sugiere de investigaciones realizadas sobre efectos de la nicotina en extinción que se han llevado a cabo en estudios sobre condicionamiento al miedo (Elias, et al., 2010; Kutlu & Gould, 2014) y automoldeamiento (Ortega & Ramírez, 2015). Por tal razón, para el presente estudio se hace pertinente indagar sobre los efectos de la nicotina aguda en la extinción de una tarea espacial en el LBR.

Metodología

Se utilizaron 19 ratas macho de cepa Wistar, provenientes del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Los animales tenían 90-100 días al inicio del experimento y estaban bajo condiciones controladas de luz (ciclo de 12:12 horas), humedad (50%) y temperatura ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Durante la fase de habituación al laboratorio, el agua y el alimento fue *Ad libitum*. Al iniciar fase experimental los animales fueron sometidos a privación de comida al 85%. El agua permaneció *ad libitum* durante todo el experimento.

El instrumento fue el laberinto de brazos radial (Med Associates), el cual cuenta con (1) una plataforma central, la cual consiste de un receptáculo octagonal con paredes de acrílico, piso de polipropileno blanco y tapa transparente de policarbonato. Tiene ocho bahías modulares a las que pueden adaptarse accesorios que permiten configurar diferentes tipos de laberinto (T, Y, 4, 6 y 8 brazos) y sus medidas son de 35.6cm X 40.6cm X 35.6cm. (2) Puertas automáticas tipo guillotina: 8 puertas automáticas de elevación vertical que son accionadas por un motor de 28 V DC. Éstas compuertas permiten el acceso y la obstrucción a los brazos del laberinto, y tiene como medidas: 10.7cm X 9.3cm X 45.5cm. (3) brazos: son 8 pistas modulares con paredes y techo (tapa) desmontable de policarbonato transparente y piso de polipropileno blanco. La tapa tiene orificios que facilitan la ventilación del instrumento. Medidas de los brazos: 76cm X 12.7cm X 13.2cm. (4) Comedero: 8 contenedores hechos en aluminio que se encuentran acoplados al final de cada brazo. Medidas: Panel: 7.6 x 8.3 cm / Acceso abierto: 5.1 cm x 5.1 cm. (5) Mesa modular: mesa en madera, con dos entradas triangulares, las cuales miden: 220 cm de diámetro por 70 cm de altura. (6) Modulo SmartCtrl de 8 entradas y 16 salidas: este módulo permite el control de las compuertas y detectores del Laberinto. Transmite las instrucciones programadas en ABET II de un experimento por medio de una conexión con el computador. (7) Par detector-emisor infrarrojo individual: consta de un emisor de IR y un detector, contenidos en cilindros de plástico de 1.3 cm de diámetro.

El procedimiento de extinción consistió de 8 sesiones con duración de 5 minutos cada una. En esta fase no se presentaron pellets durante la sesión en el laberinto radial, y al finalizar cada sesión experimental el laberinto fue limpiado con alcohol al 0.1%.

No obstante, el procedimiento que se llevó a cabo fue la continuación del procedimiento de habituación y adquisición reportado por Solano y Ortega (2016), en el que los animales tuvieron manipulación farmacológica durante adquisición. Por tanto, con el fin de establecer los efectos de la nicotina durante la extinción, se realizó un contrabalanceo de los grupos de animales en extinción; asignándoles una condición experimental distinta a la otorgada durante adquisición.

La administración de nicotina se realizó durante las tres primeras sesiones de extinción. La dosis fue 0,4 mg/kg de sal de tartrato de hidrógeno de nicotina disueltos en sal isotónica para los animales que se encontraban en el grupo de Nicotina, mientras que los sujetos asignados al grupo Salina recibieron una dosis de solución sal isotónica. Las inyecciones fueron aplicadas 10 minutos antes del inicio de cada sesión y fueron suministradas de manera subcutánea. La concentración de solución salina y la nicotina fue de 1ml/kg.

La dosis y el tipo de inyección mencionadas fueron seleccionados con base a la literatura previa relacionada con los efectos de la nicotina en la recompensa y el aprendizaje asociativo (e. g., Barret & Bevins, 2013; Besheer, Palmatier, Metschke, & Bevins, 2004). Al finalizar cada sesión experimental el laberinto se limpió con alcohol al 0.1%. Además, todos los procedimientos mencionados fueron aprobados por el CICUAL de la Konrad Lorenz Fundación Universitaria.

Respecto al análisis de datos, las mediciones comportamentales que se realizaron para la presente investigación fueron tomadas de manera automática desde los detectores-emisores infrarrojos individuales ubicados a 76 cm de las puertas en cada brazo y se describen a continuación. Latencia, Tiempo en segundos de recuperación del último pellet en sesión sobre el número de brazos visitados hasta el último consumo. Si el sujeto no visitó los 4 brazos durante la sesión, el análisis de la variable se realiza sobre el número de brazos visitados. Rendimiento, Es el porcentaje del desempeño durante la sesión, el cual se obtiene mediante la siguiente fórmula, donde n es el número de entradas realizadas durante el ensayo, EMT son los errores en memoria de trabajo y EMR son los errores en memoria de referencia. Memoria de referencia, Es el número de entradas que realiza el sujeto a los brazos vacíos, hasta el último consumo de los cuatro brazos con pellets. Memoria de trabajo, El número de reentradas a los brazos con pellets, hasta el último consumo de los cuatro brazos con pellets. Latencia primer brazo, El tiempo en segundos en que se demora el sujeto desde la apertura de las puertas a la entrada al primer brazo. Visitas a brazos, Número de entradas a los brazos, hasta completar las entradas a los cuatro brazos con recompensa o el último brazo con recompensa visitado. Por otra parte, los análisis estadísticos realizados se centraron en ANOVAs de medidas repetidas. Cuando fue necesario, se llevó a cabo un análisis post-hoc de comparaciones múltiples.

Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir del análisis de las seis variables comportamentales mencionadas, las cuales se han utilizado en estudios previos para la etapa de adquisición (e. g. Levin, Weber & Icenogle, 2004; Nikbakht, Zarei, Shirani, Moshtaghian, Esmaili & Habibian, 2012) y que permiten la evaluación de variados aspectos del desempeño comportamental y de los efectos de la nicotina aguda sobre la extinción de la memoria espacial.

Latencia. Como se observa en la Figura 1, la latencia de llegada al último brazo con comida presentó un aumento a través de las 8 sesiones, lo que se evidencia con el efecto significativo de sesión ($F(7,119)=8,78, p<0,01$). En lo que respecta a los factores de Grupo ($F(1,17)=0,06, p>0,79$), no se observaron diferencias significativas entre los grupos de nicotina y salina. De igual manera, el factor Interacción ($F(7,119)=1,38, p>0,22$) no arrojó diferencias significativas. Finalmente, análisis adicionales de comparaciones múltiples mostraron que las sesiones 4-8 fueron diferentes de la sesión 1 de extinción ($p<0,05$).

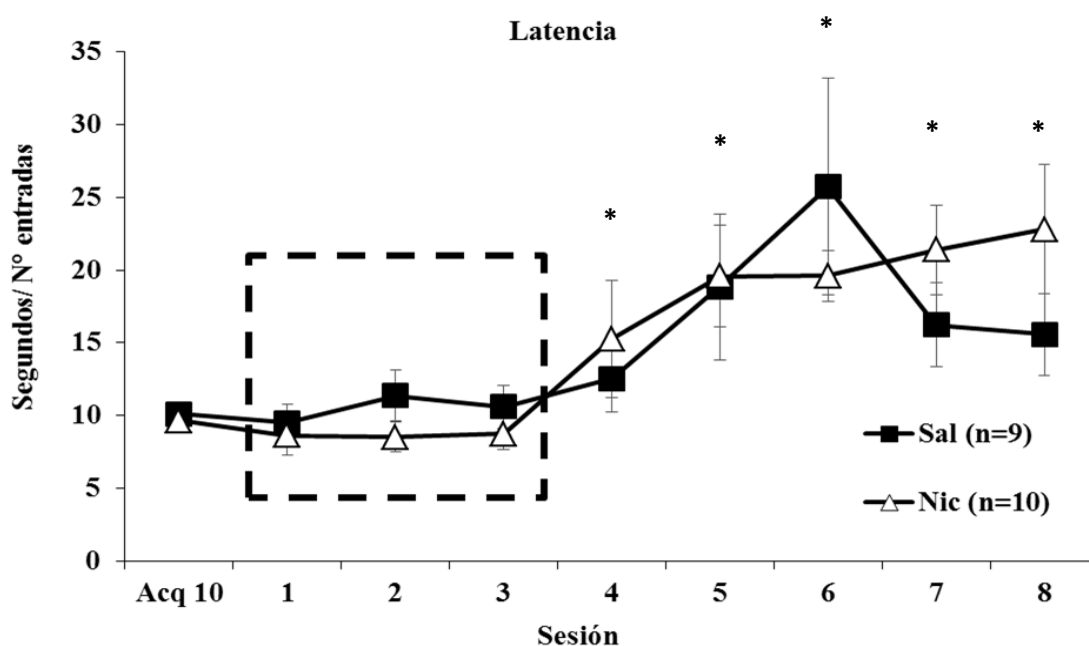


Figura 1. Promedio de las latencias y errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10) y las sesiones de extinción. Las latencias totales se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos. (*) Indica diferencias significativas con relación al primer ensayo de extinción ($p<0,05$).

Rendimiento. En la Figura 2 se observa que el porcentaje del desempeño obtenido durante las sesiones se encuentra generalmente en un rango entre el 40% y 60 %, pero fluctúa diferencialmente durante la extinción para los dos grupos experimentales. Esto se soporta por un efecto significativo en el factor de Interacción ($F(7,119)=2,224$, $p<0,03$) y efectos no significativos en los factores de Grupos ($F(1,17)=0,23$, $p>0,63$) y Sesiones ($F(7,119)=0,88$, $p>0,52$).

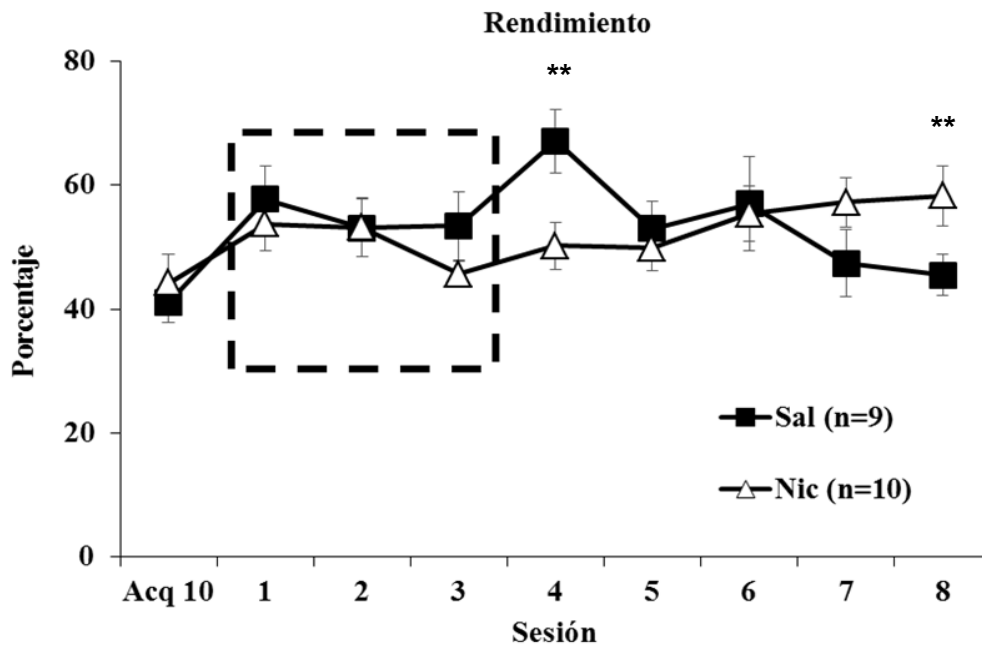


Figura 2. Promedio del rendimiento y los errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10) y las sesiones de extinción. Los rendimientos se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos. (**) Indica diferencias significativas entre grupos para una sesión particular ($p \leq 0.05$).

Memoria de referencia. Los datos representados en la Figura 3 sugieren que el patrón de extinción de los grupos salina y nicotina no fue similar, tal como lo indica un efecto significativo en el factor de Interacción ($F(7,119)=2,47$, $p<0,02$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre grupos o a lo largo de las sesiones, tal como lo indican efectos no significativos para los factores de Grupo ($F(1,17)=0,65$, $p>0,42$) y Sesiones ($F(7,119)=0,52$, $p>0,81$).

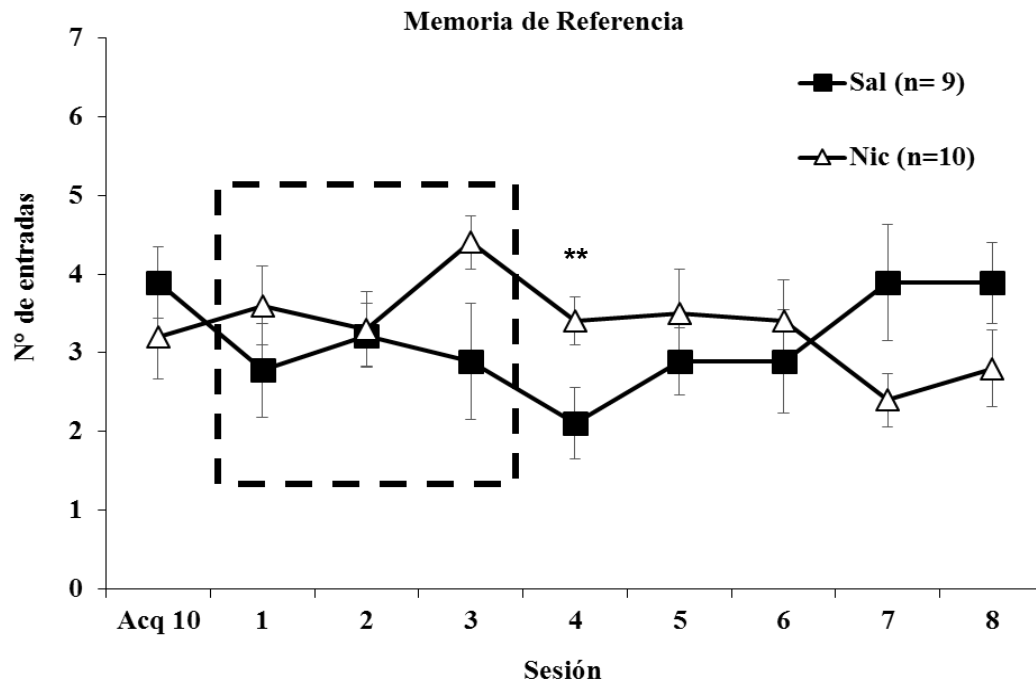


Figura 3. Promedio memoria de referencia y de errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10), para comparación visual con las sesiones de extinción. Los errores de memoria de referencia se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos. (**) Indica diferencias significativas entre grupos ($p \leq 0.05$) para una sesión particular.

Memoria de trabajo. Se observa que en la Figura 4 el patrón de extinción de los grupos salina y nicotina fue similar, lo cual se evidencia en los efectos no significativos para los factores de Grupo ($F(1,17)=0.59$, $p>0.45$), Sesiones ($F(7,119)=1.23$, $p>0.28$) e Interacción ($F(7,119)=1.21$, $p>0.29$).

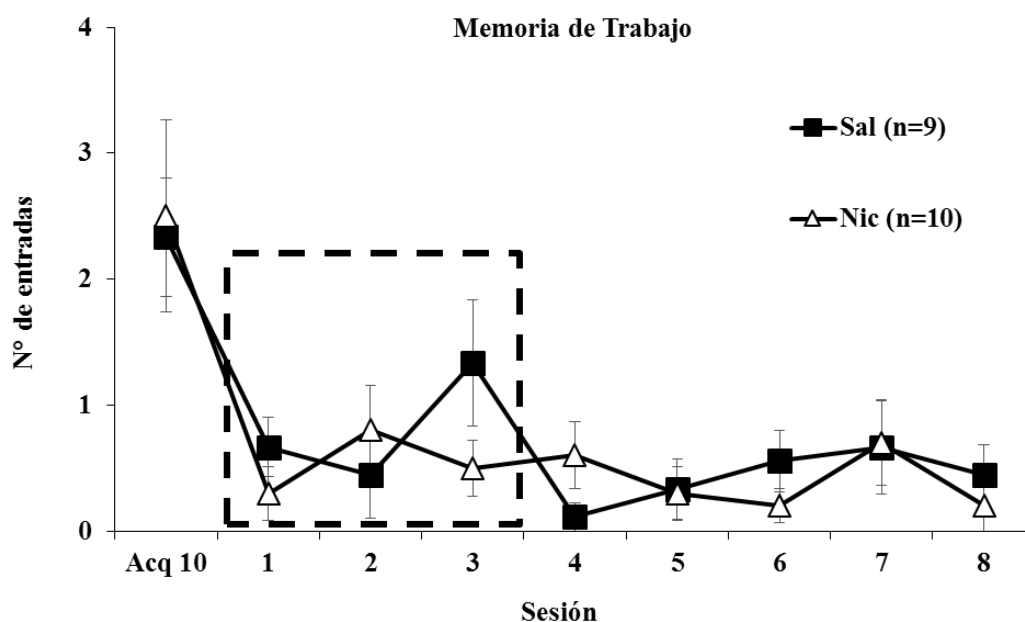


Figura 4. Promedio de memoria de trabajo y de errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10) y con las sesiones de extinción. Los errores de memoria de trabajo se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos.

Latencia primer brazo. En los datos representados en la Figura 5 se observa que el tiempo de entrada al primer brazo presentó cambios (un aumento) a través de las sesiones, lo cual se soporta en el efecto significativo obtenido en el factor Sesiones ($F(7,119)=2,35$, $p<0,02$). Sin embargo, no se encontraron efectos significativos para los factores Grupo ($F(1,17)=1,67$, $p>0,21$) e Interacción ($F(7,119)=1,41$, $p>0,20$).

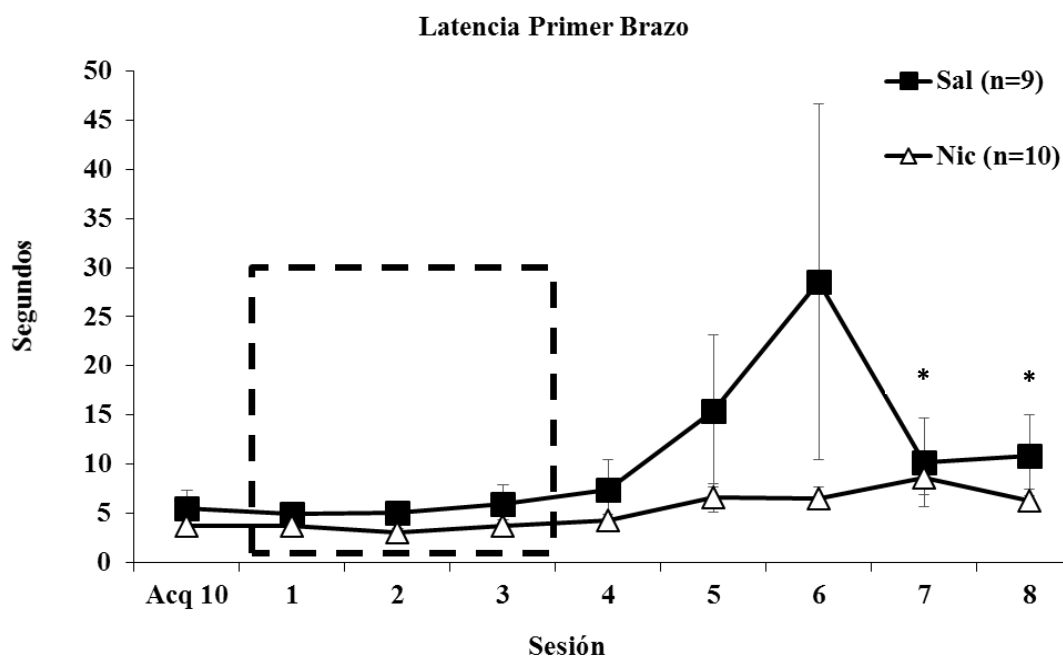


Figura 5. Promedio de las latencias y de errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10) y con las sesiones de extinción. Las latencias al primer brazo se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos. (*) Indica diferencias significativas con relación al primer ensayo de extinción ($p < 0,05$).

Visitas. Los datos representados en la Figura 6, muestran que la administración de nicotina no tuvo un efecto diferencial en el desempeño entre los grupos. Tampoco se evidenció un cambio significativo en el número de visitas, tal como lo indican efectos no significativos en los factores de Grupo ($F(1,17)=0,31$, $p > 0,58$) Sesiones ($F(7,119)=1,59$, $p > 0,14$) e Interacción ($F(7,119)=1,29$, $p > 0,26$).

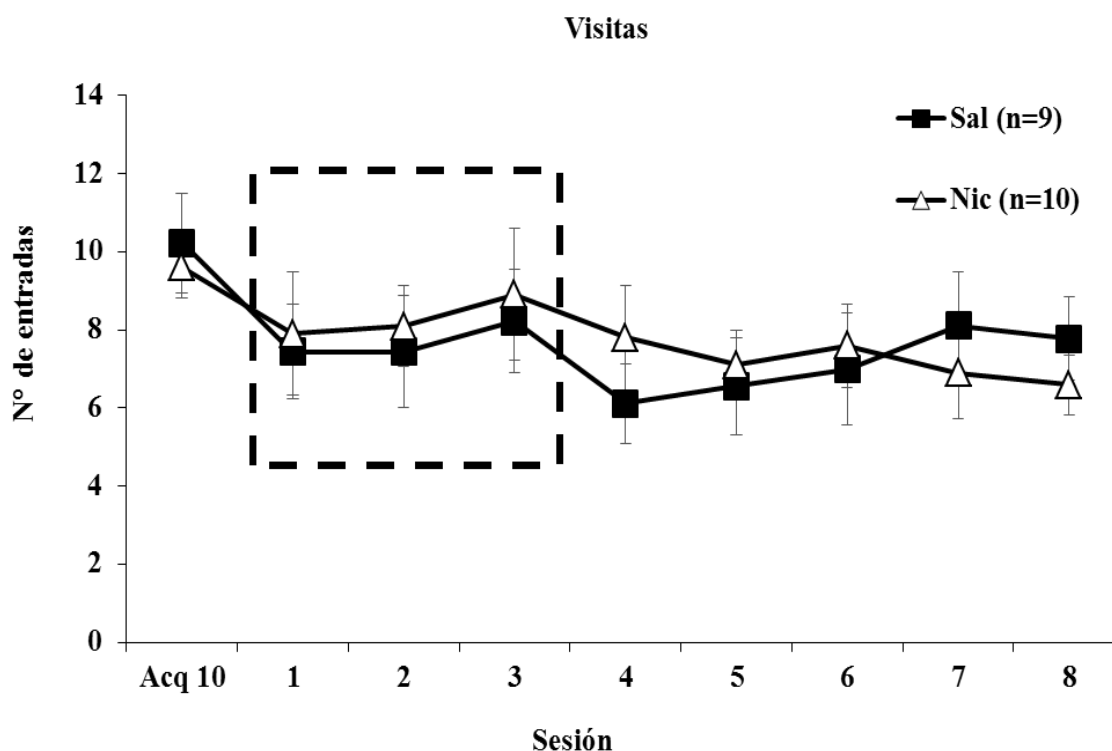


Figura 6. Promedio del total de visitas y errores estándar correspondientes durante la última sesión de adquisición (Acq 10) y las sesiones de extinción. Las visitas se grafican en función de los grupos: Salina (Cuadro lleno) y Nicotina (triángulo abierto). El cuadro punteado señala los días en que se realizó la administración de nicotina a los sujetos.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio muestran que hubo extinción del comportamiento en el LBR, puesto que existieron diferencias de desempeño de los animales durante las sesiones en las variables latencia y latencia primer brazo. Además, los resultados significativos en interacción de las variables rendimiento y memoria de referencia indican que hubo efecto de la administración de nicotina durante las sesiones de extinción.

Teniendo en cuenta lo anterior, la discusión de los resultados se organizará de la siguiente forma. Primero, se comparará el desempeño comportamental de extinción entre laberintos comportamentales. Segundo, se discutirá el efecto de la nicotina en extinción en tareas no espaciales. Tercero, se considerarán los resultados del presente experimento con base a la información previamente introducida, y por último, se analizará las limitaciones y sugerencias para investigaciones futuras.

Primero, la literatura centrada en la extinción espacial se ha enfocado en el uso de laberintos como el de Barnes y el de Morris, siendo el LBR poco utilizado. Investigaciones realizadas

en el laberinto de Morris mencionan que las características de este laberinto contribuyen a la extinción de preferencia del cuadrante de la plataforma y que debido a la función de escape que cumple la plataforma, permite la observación de los cambios en los patrones de búsqueda (Prados, et al., 2008). Estudios como el de Méndez-Couz, et al. (2015) reportan la extinción de la tarea y un tiempo de permanencia significativo en el cuadrante de escape en relación a los otros durante las sesiones, además de una diferencia de permanencia entre la primera y las demás sesiones, sin evidenciar cambios significativos entre los grupos. Es pertinente tener en cuenta que el procedimiento utilizado fue de 4 sesiones de extinción con 4 ensayos de 60 segundos cada uno, con administración de 0.5 mg/kg de muscimol.

Adicionalmente, Prados, et al. (2003) reportan que la respuesta espacial en el laberinto de Morris de acercarse a la ubicación de la plataforma disminuye durante los ensayos no reforzados. Sin embargo, los investigadores resaltan que cuando se retorna al contexto de extinción luego de transcurrir 96 horas, se observa una recuperación espontánea del aprendizaje. Pero al realizar la extinción en un contexto diferente y posteriormente retornar al contexto de entrenamiento, se presenta una renovación de la respuesta espacial.

Por otro lado, en investigaciones desarrolladas en el laberinto de Barnes, en el cual durante la extinción se retira el agujero de escape, se encuentra que los animales incrementan la frecuencia de exploración y cambian progresivamente el sector de preferencia espacial durante la extinción. Observándose además un incremento en el tiempo de inicio de la exploración y el tiempo de búsqueda al agujero de escape (Vargas-López, Lamprea & Múnera, 2011). La explicación que se encuentra en la literatura sobre este fenómeno, se basa en el cambio de la reorganización y búsqueda de preferencia que realizan los sujetos, ya que los animales al no poder escapar de la situación aversiva incrementan la búsqueda y exploración durante las primeras sesiones de extinción (Ortega, Prado-Rivera, Cárdenas-Poveda, McLinden, Glueck, Gutiérrez, Lamprea & Papini, 2013).

Otro de los aspectos a tener en cuenta son los efectos de la nicotina, los cuales se han estudiado durante extinción en tareas no espaciales, tales como en condicionamiento al miedo y automoldeamiento. Al respecto, Kutlu y Gould (2014) destacan que la administración de nicotina con dosis de 0.18 mg/kg 4 minutos antes de las sesiones debilita la extinción del condicionamiento de miedo contextual, facilitando así la recuperación de la memoria de miedo. Particularmente, Elias, et al. (2010) encontraron que los efectos de la nicotina sobre la respuesta de miedo condicionado varían de acuerdo al momento de administración. Durante la extinción, la nicotina aumenta la respuesta de miedo condicionado, mientras que la administración realizada durante el entrenamiento y la extinción, fortalece la memoria de miedo contextual e interfiere con la extinción. Adicionalmente, la literatura reporta para tareas de automoldeamiento, que la administración de 0.4 mg/kg de nicotina durante las 3 primeras sesiones de extinción incrementa el desempeño y retarda la tasa de extinción. Esto debido a que la nicotina podría estar fortaleciendo el estado emocional negativo inducido por la extinción (Ortega & Ramírez, 2015).

Por tanto, a pesar de que los efectos de la nicotina en la extinción espacial han sido poco explorados, una interpretación inicial y provisional de los resultados del actual estudio puede realizarse en términos de los efectos de la omisión de recompensa. En el que según Papini, Fuchs y Torres (2015) los efectos de los procedimientos de extinción están relacionados con la activación emocional del organismo, el cual se presenta por la pérdida de recompensa

apetitiva obtenida durante la adquisición. Estos mismos autores exponen que en el laberinto radial de 4 brazos se observa un aumento de actividad de los animales, poniendo en manifiesto el potencial de éstas situaciones para inducir nuevo aprendizaje. Por tanto, para la explicación de los resultados presentes, se explicaría que tal activación emocional causada por la omisión de la recompensa junto con la administración de 0.4 de nicotina utilizada, se relaciona con la variación de los patrones comportamentales de los grupos en los cuales tanto el grupo de salina como de nicotina tienen una diferencia significativa en el rendimiento y los errores de memoria de referencia realizados durante las sesiones, en relación a la primera sesión de extinción.

Una propuesta diferente a la anterior, surge de los trabajos de Devenport (1984), quien encontró que la administración de dosis altas de etanol parece suprimir la dispersión espacial durante la extinción, mientras que los sujetos de salina y dosis baja de etanol presentaron mayor variabilidad comportamental, registrando un mayor número de entradas a los brazos. Por lo que el autor expone que la variabilidad del comportamiento puede darse gracias a que la ocasión de omisión de la recompensa parece facilitar el incremento de actividades que no están vinculadas al patrón de búsqueda inicialmente adquirido. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados reportados por Devenport y los obtenidos en el estudio actual, no es posible comparar los perfiles comportamentales del grupo de nicotina con los perfiles comportamentales de etanol durante extinción en el LBR. Además, tal variabilidad comportamental observada en el grupo salina en la investigación de Devenport, no es igualmente comparable con el perfil comportamental del grupo salina actual, puesto que en el presente experimento los perfiles comportamentales entre los grupos salina y nicotina no parecen mostrar tal diferencia que si se encuentra en la investigación realizada por Devenport. Cabe mencionar que en la investigación desarrollada por Devenport (1984) se emplearon animales de cepa Sprague-Dawley, y se administró etanol 13 minutos antes del inicio de la sesión. Contrario al actual experimento, en donde se utilizó una cepa Wistar y administró nicotina 10 minutos antes de la sesión. Por lo que tales diferencias procedimentales, además de la manipulación farmacológica, limitan la comparación entre los resultados obtenidos en el estudio presente con los mencionados en el experimento de Devenport.

Sumado a lo anterior, es posible que otra de las limitaciones del estudio haya estado relacionada con la ubicación de las claves contextuales del experimento, puesto que se encontraban a una distancia del LBR en la que posiblemente no eran visibles a los animales. Además, dado que se encuentra en la literatura tiempos diferenciales de administración de nicotina durante extinción, 2-4 minutos (Kutlu & Gould, 2014) y 10 minutos (Ortega & Ramírez, 2015), se sugiere que en próximas investigaciones se evalúe el tiempo de administración de la nicotina. Finalmente, se recomienda evaluar si el número de sesiones de extinción realizadas permiten observar de manera clara el efecto de la nicotina sobre el patrón comportamental de los sujetos.

REFERENCIAS

- Auber, A., Karuppasamy, N., Perdercini, M., Bertoglio, D., Tedesco, V. & Chiamulera, C. (2014). The effect of postretrieval extinction of nicotine Pavlovian memories in rats trained to self-administer nicotine. *Nicotine & Tobacco research*, 16(12) 1599-1605.
- Babb, S. & Crystal, J. (2003). Spatial navigation on the radial maze with trial-unique intramaze cues and restricted extramaze cues. *Behavioural Processes*, 64(1), 103–111. doi.org/10.1016/S0376-6357(03)00125-6
- Barret, S. T. & Bevins, R. A. (2013). NIH Public Access. *Changes*, 29(6), 997–1003. doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted
- Besheer, J., Palmatier, M. I., Metschke, D. M. & Bevins, R. A. (2004). Nicotine as a signal for the presence or absence of sucrose reward: A Pavlovian drug appetitive conditioning preparation in rats. *Psychopharmacology*, 172(1), 108–117. http://doi.org/10.1007/s00213-003-1621-9
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 485–494. http://doi.org/10.1101/lm.78804
- Bouton, M. E. & Todd, T. P. (2014). A fundamental role for context in instrumental learning and extinction. *Behavioural Processes*, 104, 13–9. http://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.02.012
- Devenport, L. D. (1984). Extinction-induced spatial dispersion in the radial arm maze: Arrest by ethanol. *Behavioral neuroscience*, 98(6), 979.
- Elias, G., Gulick, D., Wilkinson, D. & Gould, T. (2010). Nicotine and extinction of fear conditioning. *Neuroscience*, 165(4), 1063–1073. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.022
- Furini, C., Myskiw, J. & Izquierdo, I. (2014). The learning of fear extinction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 670–683. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.016
- Guitar, N. & Roberts, W. (2015). The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. *Behavioural Processes*, 112, 100–107. http://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.10.007
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: The radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*, 3(3-4), 167–181. http://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00004-3
- Kay, C., Harper, D. & Hunt, M. (2010). Differential effects of MDMA and scopolamine on working versus reference memory in the radial arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(2), 151–156. doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.005
- Kutlu, M. & Gould, T. (2014). Acute nicotine delays extinction of contextual fear in mice. *Behavioural Brain Research*, 263, 133–137. doi.org/10.1016/j.bbr.2014.01.031

- Levin, E. (1988). Psychopharmacological Effects in the Radial-Arm Maze. *Neuroscience & behavioral Reviews*, 12, 169–175.
- Levin, E. & Caldwell, D. (2006). Low-dose mecamylamine improves learning of rats in the radial-arm maze repeated acquisition procedure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86(1), 117–122. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.01.007>
- Levin, E. & Christopher, C. (2003). Lobeline-induced learning improvement of rats in the radial-arm maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 76(1), 133–139. [http://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00216-8](http://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00216-8)
- Levin, E. Kim, P., & Meray, R. (1996). Chronic nicotine working and reference memory effects in the 16-arm radial maze: interactions with D1 agonist and antagonist drugs. *Psychopharmacology*, 127(1-2), 25–30. <http://doi.org/10.1007/BF02805971>
- Levin, E. Lee, C., Rose, J., Reyes, A., Ellison, G., Jarvik, M., & Gritz, E. (1990). Chronic nicotine and withdrawal effects on radial-arm maze performance in rats. *Behav Neural Biol*, 53(2), 269–276.
- Levin, E., Rose, J. E. & Abood, L. (1995). Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51(2-3), 369–373. [http://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)00406-9](http://doi.org/10.1016/0091-3057(94)00406-9)
- Levin, E, Weber, E. & Icenogle, L. (2004). Baclofen interactions with nicotine in rats: Effects on memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79(2), 343–348. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.08.013>
- Méndez-Couz, M., Conejo, N., Vallejo, G. & Arias, J. (2015). Brain functional network changes following Prelimbic area inactivation in a spatial memory extinction task. *Behavioural Brain Research*, 287, 2470–255. doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.033
- Molero, A. & Muñoz, J. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivos*, 7(3), 137–152. [doi.org/10.1016/S1575-0973\(05\)74521-9](http://doi.org/10.1016/S1575-0973(05)74521-9)
- Nikbakht, N., Zarei, B., Shirani, E., Moshtaghian, J., Esmaili, A. & Habibian, S. (2012). Experience-dependent expression of rat hippocampal Arc and Homer 1a after spatial learning on 8-arm and 12-arm radial mazes. *Neuroscience*, 218, 49–55. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.025
- Norris, J., Pérez-Acosta, A., Ortega, L. & Papini, M. (2009). Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(1), 81–87. doi.org/10.1016/j.pbb.2009.07.012
- Ortega, L., Prado-Rivera, M., Cárdenas-Poveda, D., McLinden, K., Glueck, A., Gutiérrez, G., Lamprea, M. & Papini, M. (2013). Tests of the aversive summation hypothesis in rats: Effects of restraint stress on consummatory successive negative contrast and extinction in the Barnes maze. *Learning and Motivation*, 44(3), 159-173.

- Ortega, L. & Ramírez, D. (2015). Efecto de la administración aguda de nicotina sobre el automoldeamiento en función de las fases experimentales de adquisición y extinción comportamental. Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Bogotá, Colombia.
- Ozawa, T., Kumeji, M., Yamada, K. & Ichitani, Y. (2012). D-Cycloserine enhances spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Neuroscience Letters*, 509(1), 13–16. doi.org/10.1016/j.neulet.2011.12.031
- Papini, M., Fuchs, P. & Torres, C. (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 53-69.
- Prados, J., Manteiga, R. & Sansa, J. (2003). Recovery effects after extinction in the Morris swimming pool navigation task. *Learning & Behavior: A Psychonomic Society Publication*, 31(3), 299–304. doi.org/10.3758/BF03195991
- Prados, J., Sansa, J. & Artigas, A. (2008). Partial reinforcement effects on learning and extinction of place preferences in the water maze. *Learning & Behavior*, 36(4), 311–318. doi.org/10.3758/LB.36.4.311
- Robinson, L., Bridge, H. & Riedel, G. (2001). Visual discrimination learning in the water maze: a novel test for visual acuity. *Behavioural Brain Research*, 119(1), 77–84. [http://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00334-X](http://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00334-X)
- Solano, J. & Ortega, L. (2016). Papel de la nicotina en la adquisición en el laberinto de brazos radial. Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Bogotá, Colombia.
- Tarragon, E., Lopez, L. & Ros-Bernal, F. (2012). The Radial Arm Maze (RAM) for the Evaluation of Working and Reference Memory Deficits in the Diurnal Rodent *Octodon degus*. *Measuringbehavior.Org*, 2012, 98–100.
- Todd, T., Vurbic, D. & Bouton, M. (2014). Behavioral and neurobiological mechanisms of extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 108, 52–64. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.08.012>
- Troisi, J. & Craig, E. (2015). Configurations of the interoceptive discriminative stimulus effects of ethanol and nicotine with two different exteroceptive contexts in rats: Extinction & recovery. *Behavioural Processes*, 115, 169–80. doi.org/10.1016/j.beproc.2015.04.007
- Vargas-López, V., Lamprea, M. & Múnera, A. (2011). Characterizing spatial extinction in an abbreviated version of the Barnes maze. *Behavioural Processes*, 86(1), 30–38. doi.org/10.1016/j.beproc.2010.08.002
- Wise, L., Iredale, P. & Lichtman, A. (2008). The cannabinoid CB(1) receptor antagonist CE prolongs spatial memory duration in a rat delayed radial arm maze memory task. *European Journal of Pharmacology*, 590(1-3), 246–9. doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.049.

